

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen - Nürnberg

Direktor: Professor Dr. med. L. Demling

Klinisch pharmakologische Untersuchung
zur Pharmakodynamik
von zwei fixen biosynthetischen
Regular/NPH-Insulin-Mischungen (BHI),
im Vergleich zu hochgereinigtem
neutralem Schweineinsulin (PPI)
bei insulinabhängigen Diabetikern

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Thomas Ludwig
aus Ilshofen

1984

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen - Nürnberg

Direktor: Professor Dr. med. L. Demling

Klinisch pharmakologische Untersuchung
zur Pharmakodynamik
von zwei fixen biosynthetischen
Regular/NPH-Insulin-Mischungen (BHI),
im Vergleich zu hochgereinigtem
neutralem Schweineinsulin (PPI)
bei insulinabhängigen Diabetikern

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Thomas Ludwig
aus Ilshofen

Gedruckt mit Erlaubnis des Fachbereichs Medizin
der Universität Erlangen - Nürnberg

Dekan: Prof. Dr. F. Wolf

Referent: Priv. Doz. Dr. D. Sailer

Koreferent: Prof. Dr. L. Demling

Tag der mündlichen Prüfung: 07.05.1984

Meinen Eltern
gewidmet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546207_0107

INHALTSANGABE

	<u>Seite</u>
I Einleitung	1
II Patienten und Methodik	7
a) Insulin	7
b) Patienten	7
c) Studiendesign	8
III Ergebnisse	10
IV Diskussion	12
V Zusammenfassung	15
VI Abbildungen und Tabellen	16
VII Literaturverzeichnis	22
Lebenslauf	

I. EINLEITUNG

J. von MERING'S und O. MINKOWSKI'S Beobachtung an pankreatektomierten Hunden führte 1890 erstmalig zu der Vermutung, daß die Bauchspeicheldrüse eine blutzuckerregulierende Substanz enthalten müsse. Diese hypothetische Substanz wurde "Pankreatin" genannt (11).

Bald wurde erkannt, daß die Langerhans'schen Inseln als Bildungsort anzusehen sind (25), weswegen die MEYER (12) diese hypothetische Substanz nun als "Insulin" bezeichnete.

Erst F.G. BANTING und C.H. BEST gelang es 1921 in den Macleod-Laboratorien, Toronto, eine biologisch aktive Insulin-Präparation durch Extraktion von Pankreata herzustellen und die blutzuckersenkende Wirkung an Hund und Mensch nachzuweisen (2). Bereits ein Jahr später (1921) war die Fa. Eli Lilly in den USA und zwei Jahre später (1923) die Farbwerke Hoechst in Deutschland mit kommerziellen Insulinpräparaten auf dem Markt.



Die ursprünglichen Insulinpräparationen enthielten Insulin in amorpher Form. ABEL et al. (1) beschrieb erstmals 1927 die Möglichkeit der Kristallisation. Es dauerte jedoch noch einige Jahre, bis das Prinzip der Rekristallisation zur Reinigung der Insulinpräparationen industriell verwendet wurde.

Mehr oder weniger gleichzeitig fanden H.C. HAGEDORN in Dänemark und D.A. SCOTT und A.M. FISCHER in den USA, daß die Wirkungsdauer von Insulin durch Protamin und Zink verlängert werden kann (23). Durch F. SANGER (19) erfolgte 1955 die Strukturklärung. Der Weg für die Synthese des Insulins war somit offen.

Intensive Arbeiten verschiedener Forschergruppen führten dann 1963 zur Teilsynthese (27) und 1974 gelang P. STEBER (24) die Totalsynthese.

Da die industrielle Herstellung des vollsynthetischen Humaninsulins sehr aufwendig und teuer ist, hat dieses Verfahren derzeit kommerziell keine Bedeutung.

Bislang wurde der Insulinbedarf ausschließlich durch Pankreata von Schlachttieren (Schweine und Rinder) gedeckt: hieraus wurden die Insulinpräparationen durch Umkristallisation und chromatographische Reinigung gewonnen.

Da Rinder- und auch Schweineinsulin heterologe Proteinkörper mit unterschiedlicher Aminosäuresequenz sind, führen sie zwangsläufig bei parenteraler Applikation zu immunologischen Reaktionen. Während beim Schweineinsulin nur am C-terminalen Ende der B-Kette Alanin statt Threonin sitzt, weist das Rinderinsulin insgesamt drei unterschiedliche Aminosäuren zum Humaninsulin auf.

Bei der Behandlung des Diabetes mellitus ist aus immunologischen Gründen der Einsatz homologer Insulinpräparationen wünschenswert, doch hat sich in den vergangenen 10 Jahren gezeigt, daß die modernen, hochgereinigten, neutralen Schweineinsuline praktisch keine relevante Immunisierung induzieren. Anders sieht es bei Verwendung von Rinderinsulin aus. Durch die deutlich unterschiedliche Primärstruktur werden meßbare Antikörpertiter gebildet, die zu therapeutischen Problemen führen können.

Die Abhängigkeit von den Pankreata der Schlachttiere als einzige Quelle des Insulinrohmaterials gab wegen der weltweiten Zunahme des Insulinbedarfs Anlaß zur Besorgnis. Es lag daher aus mehreren Gründen nahe, nach anderen Quellen der Versorgung umzuschauen.

Eine Möglichkeit zur Gewinnung homologen Humaninsulins stellt die Semisynthese dar. Hierbei wird in einem enzymatischen Verfahren die C-terminale Aminosäure Alanin im Schweineinsulin durch Threonin ersetzt und somit strukturell ein dem Humaninsulin identisches Molekül hergestellt (15,14). Dieses Verfahren ist großtechnisch möglich und hat zur Handelseinführung dieser Präparate geführt. Allerdings werden für die Gewinnung dieses semisynthetischen Insulins nach wie vor Schweinepankreatata benötigt.

Eine revolutionisierende Synthese von Humaninsulin gelang GOEDEL und Mitarbeiter 1979 in San Francisco (9) mittels der Gentechnologie. Damit sind alle zukünftigen Insulinversorgungsprobleme gelöst. Dieses Verfahren der gentechnologischen Biosynthese von Humaninsulin wurde von der Fa. Eli Lilly, Indianapolis, aufgegriffen und die Handelseinführung dieser Insuline erfolgte 1982.

Für die Synthese des biosynthetischen Humaninsulins wird zunächst für die A- und B-Kette getrennt ein synthetisches Gen hergestellt, mit von E.coli isolierten Plasmiden verknüpft und in die Bakterien-

zelle wieder eingeschleust. Die nun von E.coli produzierten Fusionsproteine werden extrahiert und gespalten, wobei als Endprodukt die gewünschte A- und B-Kette entsteht, die nunmehr nur noch an typischer Stelle mit zwei Disulfid-Brücken zu verknüpfen ist. Die Feinreinigung erfolgt dann durch Kristallisation, Gelfiltration und chromatographische Verfahren. Das dabei gewonnene Humaninsulin stellt ein Produkt von höchster Reinheit dar (5,16).

In vitro- und in vivo-Untersuchungen sowie die klinische Anwendung bei Typ-I-Diabetikern zeigen, daß die biologische Wirksamkeit von biosynthetischem Humaninsulin (BHI) praktisch identisch mit hochgereinigtem Schweineinsulin (PPI) ist (3,10,6,21). Bei subkutaner Applikation scheint allerdings biosynthetisches Insulin rascher resorbiert zu werden als Schweineinsulin (4).

Bislang stand biosynthetisches Humaninsulin nur in Form des neutralen Regular-Insulins und des neutralen Protamin-Hagedorn-Insulins (NPH) zur Verfügung. Eine fixe Kombination, bestehend aus einer rasch wirkenden Regularkomponente und einem ausreichend großen Anteil eines Verzögerungsinsulins wäre für die Routineeinstellung vorteilhaft und käme den Interessen der Patienten entgegen.

Im folgenden wird über eine Studie berichtet, die zum Ziel hatte, mit der Kombination aus biosynthetischem Regular- und NPH-Insulin ein ausgewogenes Wirkungsprofil zu evaluieren. Dabei sollte die Initialphase den postprandialen Blutzuckeranstieg ausreichend beeinflussen, im Wirkungsmaximum jedoch keine hypoglykämische Reaktion auftreten lassen und die Wirkungsdauer so bemessen sein, daß es bei zweimaliger täglicher Applikation zu keinen Überlappungen kommt. Ein derzeit handelsübliches hochgereinigtes neutrales Schweineinsulin, nämlich die Präparation Mixtard^R der Fa. Nordisk, erfüllt in hohem Maße diese Anforderungen (20). Neue Präparationen haben sich daran zu messen.

II. PATIENTEN UND METHODIK

a) INSULIN:

Biosynthetisches Humaninsulin (BHI) wurde uns in zwei unterschiedlichen Präparationen von der Fa. Eli Lilly, Indianapolis, zur Verfügung gestellt. Die eine Präparation (Depot A) enthielt 30% neutrales Regular- und 70% neutrales Protamin-Hagedorn-Insulin (NPH); bei der zweiten Präparation (Depot B) war das Verhältnis 20 zu 80%. Als Vergleich wurde ein handelsübliches neutrales Schweineinsulin mit 30%iger Regular- und 70%iger NPH-Komponente (Mixtard^R, Nordisk, Dänemark) herangezogen.

b) PATIENTEN:

11 freiwillige, insulinabhängige Diabetiker, die unter einem handelsüblichen, hochgereinigten, neutralen Schweineinsulin (Mixtard^R) stabil eingestellt waren, wurden in die Studie einbezogen.

Von diesen 11 Patienten konnten 10 statistisch ausgewertet werden, ein Patient (H.W.) zeigte eine nicht befriedigende Diätdisziplin, die zwangsläufig zu starken Schwankungen der Blutglucose führte. Dieser Patient wurde für die statistische Analyse nicht herangezogen.

Der jüngste Patient war 21, der älteste 80 Jahre alt; das Durchschnittsalter betrug $52,8 \pm 20,2$ Jahre. 3 der Patienten waren weiblichen und 7 männlichen Geschlechts. Außer dem Blutzucker waren die anderen blutchemischen Befunde weitgehend im Normbereich. Mit einem Broca-Index von $102 \pm 15,7$ % waren die Patienten nur leicht übergewichtig. Die Insulinpflichtigkeit bestand bei allen Patienten über 6 Monate bei einer mittleren Diabetesdauer von $10 \pm 4,7$ Jahre (2 - 18 Jahre). Die Daten der Patienten sind in Tab. 1 zusammengefaßt.

Alle Probanden waren vollständig über Wesen und Zweck der Untersuchung aufgeklärt und nahmen freiwillig nach mehrtägiger Überlegungszeit und nach schriftlicher Einwilligung an der Studie teil. Zudem lag nach Offenlegung des Untersuchungsdesigns die schriftliche Unbedenklichkeitserklärung unserer klinikinternen Ethikkommission vor Beginn der Studie vor.

c) STUDIENDESIGN:

Die Untersuchung wurde als doppelblind cross-over Studie unter stationären Bedingungen konzipiert. Erst nach Abschluß der gesamten Studie wurde uns vom Hersteller die Zusammensetzung von Depot A und Depot B mitgeteilt.

Die Patienten, die unter Mixtard-Insulin zumindest befriedigend eingestellt waren, wurden 4 Tage lang unter konstanter Mahlzeiten-, Kalorien- und Kohlenhydratmenge sowie unveränderter Insulingabe beobachtet. In Tab. 2 sind die Insulindosen und die Kohlenhydratverteilung für die einzelnen Patienten dargestellt. Am 4. Tag erfolgte ein Intensivblutzuckertagesprofil mit insgesamt 24 Blutzuckerbestimmungen. Zusätzlich wurden nüchtern HbA_1 und C-Peptid und eine Stunde postprandial nochmals das C-Peptid quantifiziert. Unter identischen Bedingungen wurden 5 der Patienten auf Depot A-Insulin und die anderen 5 auf Depot B-Insulin dosisäquivalent umgesetzt. Nach wiederum 4 Tagen erfolgte erneut ein Intensivblutzuckertagesprofil und die Analyse von C-Peptid und HbA_1 . Anschließend wurde cross-over das Insulin gewechselt und nach wiederum 4 Tagen erneut der Blutzucker, das HbA_1 und das C-Peptid kontrolliert. Abschließend wurden die Patienten wieder auf Mixtard-Insulin umgestellt und nochmals nach 4 Tagen einer Prüfung der Blutzuckerhomöostase sowie der HbA_1 - und C-Peptidkonzentration unterzogen. Bei keinem der Patienten wurde während der insgesamt 16tägigen Untersuchungsperiode die Mahlzeitenzufuhr oder die Insulindosis verändert.

III. ERGEBNISSE:

Die Verträglichkeit der Insulinpräparationen Depot A und Depot B war gut. Komplikationen wurden nicht beobachtet. Die täglich inspizierte Injektionsstelle war unauffällig.

Die Blutzuckersenkung unter Depot A- und Depot B-Insulin war mindestens genauso ausgeprägt wie unter Mixtard-Insulin, teilweise, besonders unter Depot A, wesentlich stärker. Hypoglykämien unter 50 mg/dl wurden unter den beiden Mixtard-Perioden nicht beobachtet. Unter Depot A waren 3 Blutzuckerkonzentrationen unter 50 mg/dl zu sehen, der tiefste gemessene Blutzucker lag bei 40 mg/dl. Unter Depot B war nur einmal eine Hypoglykämie von 43 mg/dl feststellbar. In Tab. 3 ist die Häufigkeit der Hypoglykämien unter den verschiedenen Insulinen aufgeschlüsselt. Vergleicht man die mittleren Blutzuckerkonzentrationen zu den verschiedenen Tageszeitpunkten untereinander, fällt auf, daß das Niveau unter Depot A deutlich tiefer liegt und insbesondere vor dem Mittagessen die tiefsten (teilweise hypoglykämischen) Konzentrationen aufweist; Depot B hingegen zeigt ein ausgewogenes Profil durch Kupierung der nahrungsinduzierten Hyperglykämien bei vermindertem Hypoglykämie-Risiko. Der gesamte Verlauf gleicht dabei dem Mixtard-Insulin (Tab. 4 und Abb. 1).

Beim Körpergewicht waren keine Veränderungen während der Untersuchungsperiode zu beobachten. Ebenso waren keine Auffälligkeiten beim HbA_1 und beim C-Peptid erkennbar.

Die mittlere Blutzuckerkonzentration (MBG), die maximale Blutzuckeramplitude (MAGE), das HbA_1 und das Verhalten des C-Peptids sowie des Körpergewichtes sind in Tab. 5 zusammengefaßt.

Dabei ist auffallend, daß unter Depot A-Insulin mit 125 ± 33 mg/dl die tiefste MBG gefunden wurde, bei einer MAGE von 118 ± 44 mg/dl.

Unter Depot B-Insulin lag die MBG bei 139 ± 26 mg/dl mit einer MAGE von 115 ± 30 mg/dl. Unter Mixtard-Insulin fand sich eine MBG von 150 ± 26 mg/dl bzw. 147 ± 27 mg/dl und eine MAGE von 128 ± 29 mg/dl bzw. 128 ± 42 mg/dl.

IV. DISKUSSION

Bei der Behandlung insulinpflichtiger Diabetiker haben sich Kombinationsinsuline bewährt. Ein Insulintyp, der sich in besonderem Maße in den letzten Jahren bezüglich seines Wirkungsprofils hervorhob, ist ein hochgereinigtes, neutrales Schweineinsulin mit einer 30%igen Regular- und 70%igen NPH-Komponente (20). Dieses Insulin ist kommerziell als Mixtard^R-Insulin der Firma Nordisk, Dänemark, erhältlich. Dabei zeichnet sich dieses Insulin durch eine kräftige initiale Wirkung und eine ausreichend lange Wirkungsdauer aus. Es erscheint daher sinnvoll, neue Insulinpräparationen mit dem Wirkungsprofil des Mixtard-Insulins zu vergleichen.

Eine fixe Regular/NPH-Kombination von biosynthetischem Humaninsulin (BHI) stand zum Zeitpunkt der Untersuchung nicht zur Verfügung. Solche fixe Kombinationsinsuline scheinen jedoch für die klinische Routine unentbehrlich.

Die von uns untersuchte Kombination 20/80 (Depot B) und 30/70 (Depot A) zeichnet sich durch eine gute Blutzuckersenkung aus. Dabei zeigte sich, daß die Kombination 30/70 des biosynthetischen Humaninsulins eine stärkere hypoglykämische Eigenschaft besitzt als die selbe Kombination aus neutralem hochgereinigtem Schweineinsulin. Dies be-

stätigten Befunde von BOTTERMANN (4), daß BHI-Insulin bei subkutaner Applikation schneller resorbiert wird. Eine Kombination von 20 % Regular- und 80 % NPH/BHI-Insulin ist im Wirkungsprofil dem Mixtard-Insulin sehr ähnlich, während ein höherer Regular-Anteil das hypoglykämische Risiko deutlich erhöht. Somit wäre für die klinische Routine das Kombinationsinsulin 20/80 BHI zu empfehlen.

Bei unseren Untersuchungen war auffallend, daß hypoglykämische Reaktionen unter BHI-Insulin weitgehend ohne subjektive Empfindungen durchgemacht wurden. Über ähnliche Ereignisse wurde bereits von anderen Autoren berichtet (18,21,22), wobei nach Humaninsulin-induzierter Hypoglykämie geringere Konzentrationen der gegenregulatorischen Hormone gefunden wurden (18,22). Möglicherweise eröffnet sich hierdurch die Möglichkeit, mit biosynthetischem Humaninsulin die Stoffwechselführung strenger zu gestalten und somit dem diabetischen Spätsyndrom vorzubeugen.

Neuere Studien (17,18,26) zeigen zudem, daß der antilipolytische und antiketogene Effekt von biosynthetischem Humaninsulin stärker ist als beim hochgereinigten Schweineinsulin. Ob diese Effekte auf einem unterschiedlichen Ein-

fluß von biosynthetischem Humaninsulin auf Enzymsysteme, die die Spiegel der freien Fettsäuren und die Ketonkörperproduktion beeinflussen, beruhen, kann derzeit nicht gesagt werden.

Die Induktion der hormonellen Gegenregulation wird von glukosesensiblen Arealen im Hypothalamus gesteuert. Die unterschiedliche Reaktion des sympathischen Nervensystems und der Hypophysenhormone Prolactin und Wachstumshormon auf identische Hypoglykämien sowie die unterschiedlichen Gegenreaktions-Kinetiken sind schwer interpretierbar. Die starke antilipolytische Wirkung (17,26), wie sie durch biosynthetisches Humaninsulin hervorgerufen wird, führt zu einer besseren Wirkung des Insulins in der Peripherie (7,8) und zu einer ökonomischeren Herztätigkeit (13). Damit könnten die Differenzen zwischen biosynthetischen Humaninsulin und den hochgereinigten Schweineinsulinen möglicherweise von klinischer Relevanz werden.

V. ZUSAMMENFASSUNG

11 insulinpflichtige Diabetiker wurden in einer randomisierten doppelblind cross-over Studie jeweils 4 Tage lang mit einem handelsüblichen, neutralen, hochgereinigten Schweineinsulin (PPI) mit 30%igem Regular- und 70%igem NPH-Anteil (Mixtard^R) sowie mit biosynthetischem Humaninsulin (BHI) mit 20%igem Regular- und 80%igem NPH-Anteil bzw. 30%igem Regular- und 70%igem NPH-Anteil behandelt. Einer der Probanden hielt sich nicht an die entsprechenden Diätanweisungen, so daß er aus der statistischen Analyse eliminiert werden mußte und die statistische Auswertung nur für 10 Patienten erfolgte.

Die BHI-Kombination 20% Regular- und 80% NPH-Komponente zeigte in etwa das gleiche Wirkungsprofil wie das Mixtard-Insulin, während die Kombination 30/70 zu wesentlich tieferem Blutzucker führte, mit der Gefahr von Hypoglykämien.

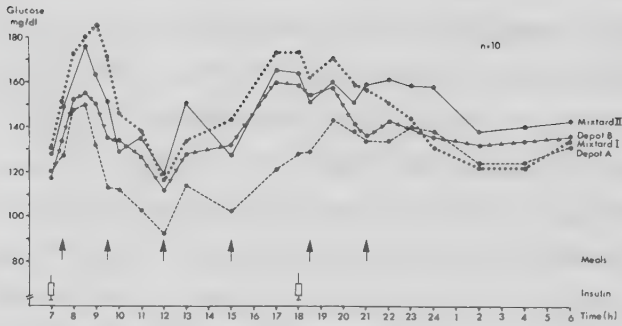


Abb. 1 Blutzuckerlauf bei 10 insulinpflichtigen Diabetikern unter Mixtard I und II sowie BHI Depot A und B.

Tab. 1: Daten der einzelnen Patienten

Initialen	Geschlecht	Alter (Jahre)	Größe (cm)	Gewicht (Kg)	Broca-Index (%)	Diabetes-Dauer (Jahre)	insulinpflichtig (Jahre)
H. W. *	m	37	158	58,9	102	>10	>10
H. E.	w	58	158	65,9	114	2	2
L. R.	m	39	168	67,8	100	>10	>10
M. H.	m	47	169	72,5	105	8	8
T. E.	w	23	155	51,8	94	>10	>10
A. H.	m	21	167	57,3	86	>10	>10
S. J.	m	57	190	71,0	79	8	4
B. K.	m	80	168	62,6	92	4	4
B. A.	m	65	172	90,0	125	7	7
G. G.	m	62	176	78,2	103	>10	0,5
E. F.	w	76	155	69,2	126	>10	>10
$\bar{x}$		52,8	167,8	68,6	102,4		
s		+ 20,2	10,6	10,7	15,7		

* H. W. bei der statistischen Analyse nicht berücksichtigt.

Tab. 2: Kohlenhydrat- und Insulinzufuhr sowie deren Verteilung bei den Probanden

Initialen	Insulindosis morgens abends I.E. I.E.	1. Frühstück	2. Frühstück	Mittag	Nachmittag	Abend	spät
H. W. *	24	14	30	40	50	40	20
H. E.	36	6	20	30	30	30	10
L. R.	32	24	30	40	50	40	20
M. H.	36	20	30	40	50	40	20
T. E.	44	20	30	30	40	30	10
A. H.	36	16	30	40	50	40	20
S. J.	32	6	30	40	50	40	20
B. K.	24	8	30	30	40	30	10
B. A.	24	8	20	30	30	30	10
G. G.	28	12	20	30	30	30	10
E. F.	60	32	20	30	30	30	10
$\bar{x}$	35,2	16,2	26,0	34,0	40,0	34,0	14,0
s	10,6	8,1	5,2	5,2	9,4	5,2	5,2

* H. W. bei der statistischen Analyse nicht berücksichtigt.

Blutzucker	Mixtard I	Depot A	Depot B	Mixtard II
< 80 mg/dl	12	31	17	14
< 60 mg/dl	2	8	5	4
< 50 mg/dl	0	3	1	0

Tab. 3: Beobachtete Hypoglykämiehäufigkeit unter Depot A, Depot B und Mixtard-Insulin (beobachtete Fälle).

Uhrzeit	Mixtard I	Depot A	Depot B	Mixtard II
6.45	131 ± 25	115 ± 30	118 ± 23	126 ± 20
7.00	135 ± 25	119 ± 21	117 ± 19	131 ± 20
7.30	151 ± 18	127 ± 33	133 ± 32	151 ± 50
8.00	172 ± 39	148 ± 48	152 ± 42	149 ± 23
8.30	180 ± 47	150 ± 60	155 ± 48	176 ± 28
9.00	185 ± 45	131 ± 69	150 ± 61	163 ± 50
9.30	171 ± 53	113 ± 62	135 ± 59	151 ± 51
10.00	146 ± 39	112 ± 47	134 ± 45	129 ± 47
11.00	138 ± 41	103 ± 56	127 ± 45	135 ± 43
12.00	116 ± 26	92 ± 40	111 ± 40	117 ± 38
13.00	134 ± 27	114 ± 35	128 ± 42	151 ± 34
15.00	143 ± 40	102 ± 31	132 ± 45	126 ± 37
17.00	174 ± 28	121 ± 31	160 ± 28	165 ± 34
18.00	174 ± 50	128 ± 27	159 ± 20	164 ± 46
18.30	162 ± 54	129 ± 33	154 ± 33	151 ± 43
19.30	171 ± 54	144 ± 54	158 ± 38	160 ± 61
20.30	159 ± 47	138 ± 56	141 ± 34	151 ± 53
21.00	157 ± 56	134 ± 54	134 ± 37	159 ± 57
22.00	151 ± 38	134 ± 39	143 ± 40	161 ± 55
23.00	144 ± 56	140 ± 50	144 ± 53	158 ± 64
24.00	131 ± 48	138 ± 52	136 ± 45	158 ± 56
2.00	121 ± 41	122 ± 42	132 ± 39	138 ± 35
4.00	120 ± 33	124 ± 41	134 ± 42	140 ± 42
6.00	133 ± 27	134 ± 31	132 ± 28	143 ± 56

Tab. 4: Mittlerer Blutzucker $\bar{x}$ (mg/dl) sowie die Standardabweichungen (s) zu den verschiedenen Tageszeiten unter den geprüften Insulinen.

	Körpergewicht (Kg)	MBG (mg/dl)	MAGE (mg/dl)	HbA _{1c} %	C-Peptid	
					nüchtern ng/ml	1 St. pp ng/ml
Mixtard I	68,6 ± 10,7	150 ± 26	128 ± 29	10,3 ± 1,1	0,67 ± 0,93	0,91 ± 1,44
Depot A	68,3 ± 10,9	125 ± 33	118 ± 44	9,9 ± 1,3	0,74 ± 1,12	1,26 ± 2,03
Depot B	68,5 ± 10,9	139 ± 26	115 ± 33	10,0 ± 1,0	0,74 ± 1,31	0,91 ± 1,52
Mixtard II	68,6 ± 10,6	147 ± 27	128 ± 42	9,4 ± 1,2	0,79 ± 1,32	1,09 ± 1,88

Tab. 5: Verhalten des Körpergewichtes, der MBG und MAGE, des HbA_{1c} und des C-Peptids unter den verschiedenen Insulinen.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Abel, J.J., E.M.K. Geiling, C.A. Rouiller, F.K. Bell,
D. Wintersteiner:

Crystalline insulin.

J.Pharmacol.Exp.Th. 31 (1927), 65
2. Banting, I.G., C.H. Best, J.J.R. Macleod:

Pancreatic extracts in the treatment of diabetes
mellitus.

Canad.med.Ass.J. 12 (1922), 141
3. Beyer, H., Th. Weber, G. Schulz, W. Hassinger,
A. Westerburg, M. Cordes:

Comparison of biosynthetic human insulin and pork
insulin during rest, food ingestion, and physical
work in insulin - dependent subjects using a glucose
controlled insulin infusion system.

Diabetes Care 4 (2). (1982), 189
4. Bottermann, P., H. Cyaram, K. Wahl, R. Ermler,
A. Lebender:

Pharmacokinetics of biosynthetic human insulin and
characteristic of its effect.

Diabetes Care 4 (1981), 168
5. Chance, R.E., E.P. Kroeff, J.A. Hoffmann, B.H. Frank:

Chemical, physical and biological properties of
biosynthetic human insulin.

Diabetes Care 4 (1982), 147
6. De Meyts, P., O. Halban, K.D. Hepp:

In vitro studies on biosynthetic human insulin.

Diabetes Care 4 (1981), 144

7. Ditschuneit, H., E. Petruzzi, J.D. Faulhaber,
S. Raptis, E.F. Pfeiffer:

Der Einfluß körperlicher Belastung auf die Lipolyse
bei Fettsüchtigen und potentiellen Diabetikern.

Verh.dtsch.Ges.Inn.Med. 74 (1968), 941

8. Fain, N.J.:

Biochemical aspects of drug and hormone action on
adipositas tissue.

Pharmacol.Rev. 25 (1973), 67

9. Goeddel, D.V., D.G. Kleid, F. Bolivar, H.L. Heyneker,
D.G. Jansura, R. Crea, T. Hirose, A. Kraszewski,
K. Itakura, A.D. Riggs:

Expression in Escheria coli of chemically synthesized
genes for human insulin.

Proc.Nat.Acad.Sci. USA 76 (1979), 106

10. Keen, H., J.C. Pickup, R.W. Bilous, A. Glynne,
G.C. Viberti, R.J. Jarret, R. Marsden:

Human insulin produced by recombinant DNA technology:
Safety and hypoglycaemic potency in healthy men.

Lancet II (1980), 398

11. Mering, J.von, O. Minkowski:

Diabetes mellitus nach Pankreasexstirpation.

Naunyn - Schmiedebergs Arch.exp.Path.Pharmak. 26
(1889/90), 371

12. Meyer, J. de:

Action de la sécrétion interne du pancréas sur
différentes organes et en particulier sur la
sécrétion renale.

Arch. fisiol. 7 (1909), 96

13. Mjøs, O.D.:

Effect of inhibition of lipolysis on myocard oxygen consumption in presence of isoproterenol.

J.clin.Invest. 50 (1971), 1869

14. Morihara, K., T. Oka, H. Tsuzuki:

Semi-synthesis of human insulin by trypsincatalyzed replacement of Ala - B 30 by Thr. in porcine insulin.

Nature 280 (1979), 412

15. Obermeier, R., R. Geiger:

A new semisynthesis of human insulin.

Hoppe - Seyler's Z.Physiol.Chem. 357 (1976), 759

16. Petersen, K.-G., K. Schlüter, S. Steinhilber, L. Kerp:

Binding of biosynthetic human insulin to human antibodies and receptors.

Diabetes Care 4 (1981), 248

17. Raptis, S., D. Hadjidakis, F. Enzmann, A. Raptis, E. Diamantopoulos:

Hemmung der Arginin-stimulierten pankreatischen Glukagonsekretion durch biosynthetisches Humaninsulin und Schweineinsulin beim Gesunden und Diabetiker.

Münch.med.Wschr. 125 (Suppl. 1), (1983), 38

18. Rosak, C., P.H. Althoff, F. Enzmann, K. Schiffeling:

Less pronounced changes in serum potassium and epinephrine during hypoglycemia induced by human insulin (recombinant DNA).

Diabetes Care 5 (Suppl. 2) (1982), 90

19. Sanger, F.:

Chemistry of insulin.

Science 129 (1959), 1340

20. Schatz, H., K. Federlin:

Zukunftsaspekte der Langzeittherapie des Diabetes mellitus.

Therapiewoche 30 (1980), 8410

21. Schlüter, K.J., K.-G. Petersen, I. Enzmann, L. Kerp:

The activity of semisynthetic human insulin, biosynthetic human insulin and porcine insulin in normal men.

Diabetologia 21 (1981), 325

22. Schlüter, K.J., K.-G. Petersen, A. Borsche, L. Hobitz, L. Kerp:

Effects of fully synthetic human insulin in comparison to porcine insulin in normal subjects.

Horm.Metab.Res. 31 (1981), 657

23. Scott, D.A., A.M. Fischer:

Studies on insulin with protamine.

J.Pharmacol.Exp.Th. 58 (1936), 78

24. Sieber, P., B. Kramer, A. Hartmann, A. Jöhl, B. Riniker, W. Kittel:

Totalsynthese von Humaninsulin unter gezielter Bildung der Disulfidbindungen.

Helv.Chim.Acta 57 (1974), 2617

25. Szobolew, L.W.:

Zur normalen und pathologischen Morphologie der inneren Sekretion der Bauchspeicheldrüse.

Arch.Path.Anatomie 168 (1902), 91

26. Viberti, G.C., J.C. Pickup, H. Keen, R.W. Bilous, M. Mattock, R.J. Jarrett, A. Glynne, E. Rogers:

Biosynthetic human insulin: effect in healthy men on plasma glucose and non esterified fatty acids in comparison with highly purified pork insulin.

Diabetes Care 4 (1981), 175

27. Zahn, H., W. Dahno, B. Gutte:

Eine neue Synthese der A-Kette des Schafinsulins und deren Vereinigung mit natürlicher B-Kette zu kristallinem vollaktivem Insulin.

Z.Naturforsch.21 b (1968), 763

Für die Überlassung des Themas und für die allzeit schnelle und umfassende Hilfsbereitschaft während der Erstellung der Arbeit danke ich in ganz besonderer Weise Herrn Priv. Doz. Dr. med. D. Sailer, Leiter der Abteilung für Stoffwechsel und Ernährung in der Medizinischen Klinik mit Poliklinik der Universität Erlangen-Nürnberg.

Für die Arbeitsmöglichkeiten in der Medizinischen Klinik mit Poliklinik der Universität Erlangen-Nürnberg und für die Übernahme des Referates habe ich Herrn Prof. Dr. med. L. Demling zu danken.

L E B E N S L A U F

Am 1. Februar 1949 wurde ich in Ilshofen / Krs. Schwäb. Hall als viertes Kind des Dipl.Ingenieurs Fritz Ludwig und seiner Ehefrau Egenie, geb. Beck, geboren.

Nach dem Besuch der Grundschule in Rechberghausen wechselte ich 1959 auf das Hohenstaufen-Gymnasium in Göppingen. Im Juni 1970 legte ich am Schelztor-Gymnasium in Esslingen/Neckar die Reifeprüfung ab. Anschließend leistete ich für 2 Jahre den Wehrdienst in Ulm/Donau.

Bis zum Beginn des Medizinstudiums studierte ich 4 Semester an der Pädagogischen Hochschule in Ludwigsburg und begann dann eine Ausbildung zum Kriminalanwärter beim Kriminalkommissariat Göppingen, die ich wegen der Zulassung zum Medizinstudium abbrach.

Seit Mai 1976 war ich an der Universität Erlangen-Nürnberg als Student der Medizin immatrikuliert.

Am 4. November 1982 legte ich die Ärztliche Prüfung an der Universität Erlangen-Nürnberg ab.

Am 10. November 1982 erhielt ich die Approbation als Arzt.

Seit 1.1.1983 bin ich als Assistenzarzt an der chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Mühlacker angestellt.

Druck: Copy Center 2000
Obere Karlstraße 30
8520 Erlangen